

系统炎症指数变化率在预测肝细胞肝癌复发中的意义

章金丽, 张 奇, 朱红娟, 童海江
(绍兴第二医院, 浙江 绍兴 312000)

摘要: [目的] 探讨肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 患者切除术前外周血系统炎症指数变化率 (delta systematic inflammation index, Δ SII) 对术后 HCC 复发的影响。[方法] 回顾性分析接受 HCC 根治性切除术的患者 123 例。 Δ SII 变化率 (Δ SII) 计算方式为: (术后 SII-术前 SII)/天数。术后 SII 为术后首次复查时采血检验所得数据。使用 X-tile 软件估算 Δ SII 对于术后复发的最佳决定值。Kaplan-meier 法绘制生存曲线, Log-rank 检验评估 Δ SII 在全部患者人群以及多种低危风险组中的价值。单因素 Cox 回归模型分析术前各临床参数对于术后复发的影响, 有统计学意义的术前单因素进入 Cox 回归模型进行多因素分析。ROC 曲线分析各参数对于复发预测的效能。[结果] 截止 2016 年 7 月, 123 例患者中位随访时间 43.60 个月, 共有 55 例 (44.72%) 患者复发。X-tile 计算得到的 Δ SII 最佳切点为 -2.64 , 其中 Δ SII ≤ -2.64 患者 98 例 (79.67%), Δ SII > -2.64 患者 25 例 (20.33%)。单因素分析显示术前 SII ($P=0.041$)、术后 SII ($P=0.035$) 以及 Δ SII ($P=0.027$) 是术后无瘤生存率的影响因素。多因素分析显示 Δ SII 是预测术后肿瘤复发的唯一独立危险因素 (OR=2.49, 95%CI: 1.22~6.54, $P=0.044$)。对 AFP 阴性 (≤ 400 ng/ml) 以及 BCLC 0+A 期的早期肝癌两个低复发风险亚组, Δ SII > -2.64 依然是一个具有显著意义的复发评估指标 (P 均 < 0.05)。 Δ SII > -2.64 与多灶性肿瘤的发生具有显著的相关性 ($P=0.048$)。ROC 曲线分析显示 Δ SII 具有最大的复发预测效能。[结论] Δ SII 是一个简便、高效、易检测、低成本的 HCC 切除术后早期复发预测指标, Δ SII > -2.64 的 HCC 患者术后早期复发风险显著增加, 在临床工作中检测 Δ SII 有利于临床制定更加有效的 HCC 综合治疗监测方案。

关键词: 肝细胞肝癌; 根治性切除术; 系统炎症指数; 复发

中图分类号: R735.7 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2017)08-0667-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.08.B004

Delta Systematic Inflammation Index in Predicting Recurrence of Hepatocellular Carcinoma

ZHANG Jin-li, ZHANG Qi, ZHU Hong-juan, et al.

(Shaoxing Second Municipal Hospital, Shaoxing 312000, China)

Abstract: [Objective] To investigate the application of delta systematic inflammation index (Δ SII) in predicting recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC) after curative resection. [Methods] The clinical data of 123 patients with HCC received curative resection were retrospectively reviewed. Δ SII was calculated: postoperative SII-preoperative SII/time interval. X-tile software was used to evaluate the optimal cutoff value for Δ SII, and the patients were stratified according to the cutoff value. The recurrence rate was analyzed by Kaplan-Meier curves and log-rank tests. Univariate and multivariate analyses were performed to determine the independent factor for predicting tumor recurrence. ROC curve analysis was performed to compare the predictive value of recurrence among various clinical parameters. [Results] The median follow-up time was 43.60 months, and 55 patients encountered recurrence during this period. -2.64 was set as the optimal cutoff value according to X-tile and patients were stratified into two groups based on this value. Univariate analysis revealed that preoperative SII, postoperative SII, and Δ SII were significantly associated with the recurrence ($P=0.041, 0.035, 0.027$). Multivariate analysis showed that Δ SII was the only independent indicator for predicting recurrence (OR=2.49, 95%CI: 1.22~6.54, $P=0.044$). Δ SII retained its prognostic value in low AFP and early-HCC subgroups (all $P<0.05$). ROC curve analysis confirmed that Δ SII exhibited the most significant value among clinical parameters for recurrence prediction ($P=0.048$). [Conclusion] Δ SII is a convenient, effective and low-cost predictive indicator of recurrence in HCC patients after curative resection, and patients with Δ SII > -2.64 are at high risk of encountering recurrence.

Subject words: hepatocellular carcinoma; curative resection; systematic inflammation index; recurrence

通讯作者: 童海江, 科主任, 主任检验师, 本科; 绍兴第二医院检验科, 浙江省绍兴市越城区延安路 147 号 (312000); E-mail: thj20160930@163.com

收稿日期: 2017-01-21; 修回日期: 2017-05-06

肝细胞肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 在目前恶性肿瘤中的发病率高居第 5 位, 且高居恶性肿瘤所致死亡的第 3 位^[1]。目前临床上根治 HCC 的唯一手段是根治性切除术, 但是术后肝内复发或远处转移严重影响了临床 HCC 的疗效^[2-4]。因此目前 HCC 临床研究的热点之一就是探索新的 HCC 复发风险预测因子。系统炎症指数(system inflammation index, SII) 是最新被报导的一种 HCC 独立预后因子, 其由 HCC 患者外周血的中性粒、淋巴细胞以及血小板的完全计数计算而来, 即 $SII = (\text{中性粒细胞} \times \text{血小板}) / \text{淋巴细胞}$ 。中性粒细胞通过分泌循环生长因子促进肿瘤细胞的粘附和定植, 淋巴细胞通过细胞免疫抑制肿瘤细胞增殖和转移, 血小板通过与肿瘤细胞相互作用促进肿瘤的生存和转移。术前 SII 水平的增高提示 HCC 患者具有较高的复发和死亡风险。与此同时, 术前术后 SII 的变化趋势也具有显著的预测 HCC 复发的作用^[5]。然而在之前的研究中, 只报道了 SII 的动态变化, 并没有详尽的分析 SII 动态变化的具体数值与 HCC 复发的关系, 也没有给出具体的 SII 动态变化的决定值。因此, 本研究回顾性分析了 123 例 HCC 患者术前、术后 SII 的变化值, 并将其与患者的复发情况进行分析, 寻找 SII 动态变化在预测 HCC 复发中的最佳决定值, 并评估其临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2012 年 1~12 月在绍兴第二医院接受 HCC 根治性切除术的患者 123 例。收集临床信息包括年龄、性别、既往手术史、术前诊断、术前影像学资料(腹水、肿瘤数量、肿瘤大小、肉眼癌栓等)、术前传染病史包括乙肝或丙肝病史、术前肝功能生化指标、术前血清甲胎蛋白(AFP)、术前 3d 内外周血中性粒细胞、淋巴细胞以及血小板绝对值、术中临床资料(肝硬化、腹水)、术后病理资料(肿瘤大小、数量、包膜完整状态、卫星灶、病理分级、血管侵犯), 以及术前是否存在急性感染。患者资料见 Table 1。

门诊复诊或电话随访, 由手术当日开始。随访频率依照之前文献报道如下: 术后 6 个月内每月复查 1 次肝脏 CT 或 B 超、AFP、肝功能生化常规以及胸

部 X 线片检测, 半年后每 3 个月复查一次, 两年后每 6 个月复查一次。复发时间定义为手术当日到最初发现复发的时间。随访截止日期 2016 年 7 月。

1.2 方法

入组标准: 符合临床 HCC 诊断, 年龄 ≥ 18 周岁, 于本院接受根治性切除术, 并由病理报告确认。

Table 1 Correlation between the Delta SII and clinicopathologic characteristics

Clinical characteristics	n	Delta SII		P
		>-2.64	≤ -2.64	
Child-Pugh score				
A	119	24	95	0.813 [#]
B	4	1	3	
Liver cirrhosis				
No	25	6	19	0.609
Yes	98	19	79	
ALT(U/L)				
≤ 40	114	25	89	0.116 [#]
>40	9	0	9	
AFP(ng/ml)				
≤ 400	85	19	66	0.403
>400	38	6	32	
No. of tumor				
Single	89	14	75	0.048
Multiple	34	11	23	
Tumor size(cm)				
≤ 5	71	12	59	0.270
>5	52	13	39	
Tumor encapsulation				
Complete	80	15	65	0.554
None	43	10	33	
Satellite lesion				
No	112	23	89	0.093
Yes	11	2	9	
Vascular invasion				
No	79	19	60	0.169
Yes	44	6	38	
Tumor differentiation				
I~II	68	12	56	0.412
III~IV	55	13	42	
BCLC stage				
0+A	86	21	65	0.055
B+C	37	4	33	
Recurrence				
No	68	6	62	0.001
Yes	55	19	36	

Note: Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate transaminase; AFP, α -fetoprotein; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer.
[#] Fisher exact test.

排除标准:(1)既往有其他恶性肿瘤史;(2)合并有其他恶性肿瘤;(3)术前1周无血常规资料;(4)术前无影像学资料;(5)术前有急性感染证据;(6)术后病理证实非HCC诊断;(7)无随访资料或失访。

1.3 统计学处理

SII 计算方式:(中性粒细胞×血小板)/淋巴细胞, SII 变化率 (Delta SII) 计算方式为:(术后 SII-术前 SII)/天数^[5]。术后 SII 为术后首次复查时采血检验所得数据。数据采用 SPSS 21.0 软件进行统计学处理。X-tile 软件分析并且确定最佳决定值^[6]。计量资料两组间比较如正态分布使用独立样本 *t* 检验, 如非正态分布则使用非参数法进行检验, 计数资料使用 χ^2 检验。以复发为终点事件, 采用 Kaplan-Meier 生存分析法比较两组无瘤生存率, 差异比较使用 Log-rank 检验。单因素、多因素分析使用 Cox 风险回归模型进行计算。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

中位随访时间 43.60 个月 (0.60~54.00 个月), 随访期间有 55 例发生肿瘤复发, 占总入组病例的 44.72% (55/123)。

2.1 Delta SII 决定值的确定

计算 Delta SII 值, 平均 Delta SII 为 -0.24 (-81.60~34.42)。根据 Delta SII 值和术后肿瘤复发随访资料使用 X-tile 软件对 Delta SII 决定值进行评估。根据软件评估的结果 Delta SII = -2.64 为最佳决定值, 根据该值将 123 例入组患者划分为 Delta SII ≤ -2.64 患者 98 例 (79.67%), Delta SII > -2.64 患者 25 例 (20.33%)。

2.2 Delta SII 的预后评估价值

Delta SII > -2.64 组的复发率为 76.00% (19/25), Delta SII ≤ -2.64 组的复发率为 36.73% (36/98), 中位复发时间分别为 13.50 个月、27.50 个月, 两者之间差异有统计学意义 ($P = 0.036$), 见 Figure 1。

2.3 影响无瘤生存率的 Cox 回归分析

在单因素 Cox 风险回归

模型中, 术前 SII 水平 (OR=1.35, 95%CI: 1.03~2.65; $P = 0.041$)、术后 SII 水平 (OR=1.63, 95%CI: 1.09~3.12, $P = 0.035$)、Delta SII (OR=2.46, 95%CI: 1.05~5.75, $P = 0.027$) 是术后无瘤生存率的影响因素 (Table 2)。

将影响 HCC 患者术后复发的危险因素 (术前 SII 水平、术后 SII 水平以及 Delta SII) 导入多因素 Cox 回归模型, 结果显示, Delta SII 是预测术后 HCC 复发的独立危险因素 (OR=2.49, 95%CI: 1.22~6.54, $P = 0.044$)。Table 2。

2.4 Delta SII 在低复发风险组中的预后判断价值

评估 Delta SII 在低 AFP (≤ 400 ng/ml) 以及 BCLC 0+A 期的早期肝癌两个低复发风险亚组中 Delta SII 的预后预测价值。

在 AFP 阴性亚组中, 68.42% (13/19) Delta SII > -2.64

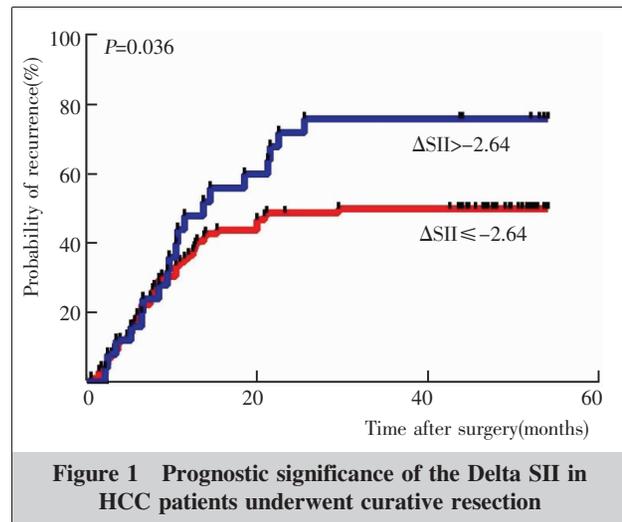


Figure 1 Prognostic significance of the Delta SII in HCC patients underwent curative resection

Table 2 Univariate and Multivariate Cox regression analyses in the cohort

Variables	Univariate		Multivariate	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
Liver cirrhosis (yes vs no)	0.63(0.34~1.15)	0.627	N.A.	N.A.
ALT(>40U/L vs ≤ 40 U/L)	1.16(0.46~2.91)	0.750	N.A.	N.A.
AFP(>400ng/ml vs ≤ 400 ng/ml)	0.97(0.55~1.72)	0.918	N.A.	N.A.
No. of tumors (multiple vs single)	1.36(0.77~2.41)	0.292	N.A.	N.A.
Tumor size (>5cm vs ≤ 5 cm)	1.22(0.72~2.08)	0.459	N.A.	N.A.
Tumor encapsulation(none vs complete)	1.23(0.72~2.13)	0.451	N.A.	N.A.
Satellite lesion(yes vs no)	0.96(0.38~2.41)	0.933	N.A.	N.A.
Vascular invasion (yes vs no)	1.24(0.71~2.18)	0.453	N.A.	N.A.
Tumor differentiation (III~IV vs I~II)	1.19(0.69~2.04)	0.522	N.A.	N.A.
BCLC stage(0+A vs B+C)	1.23(0.70~2.14)	0.472	N.A.	N.A.
Child-Pugh score (A vs B)	0.48(0.07~3.49)	0.472	N.A.	N.A.
PreoperativeSII(>330 vs ≤ 330)	1.35(1.03~2.65)	0.041	1.13(0.42~2.13)	0.090
PostoperativeSII(>330 vs ≤ 330)	1.63 (1.09~3.12)	0.035	1.26(0.52~2.34)	0.072
Delta SII(>-2.64 vs ≤ -2.64)	2.46(1.05~5.75)	0.027	2.49(1.22~6.54)	0.044

的患者发生复发,仅有 48.48%(32/66)的 $\Delta SII \leq -2.64$ 的患者发生复发。中位复发时间分别为 13.75 个月和未达到,差异有统计学意义($P < 0.05$),见 Figure 2。

在 BCLC 0+A 期的早期肝癌亚组中,76.19%(16/21) $\Delta SII > -2.64$ 的患者发生复发,仅有 47.69%(31/65) $\Delta SII \leq -2.64$ 的患者发生复发。中位复发时间分别为 13.25 个月和未达到,差异有统计学意义($P = 0.029$),见 Figure 3。

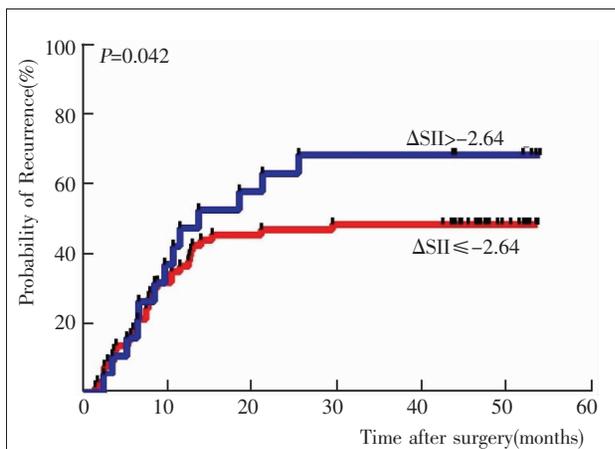


Figure 2 Prognostic significance of the Delta SII of HCC patients in AFP \leq 400ng/ml subgroups

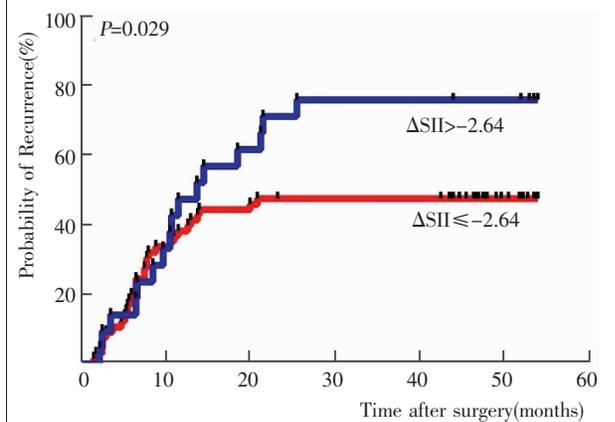


Figure 3 Prognostic significance of the delta SII of HCC patients in BCLC 0+A subgroups

ROC 曲线被用来进一步研究 Delta SII 与术前、术后 SII 在评估 HCC 复发中的效能。结果显示 Delta SII 相较于术前、术后 SII,表现出更加大的曲线下面积(AUC:Delta SII 0.605;术前 SII 0.565;术后 SII 0.582),提示 Delta SII 是一种更具有效能的 HCC 复发评估工具。见 Figure 4。

2.5 Delta SII 与患者临床特征分析

Delta SII 与各临床参数关系如 Table 1 所示,结果显示 $\Delta SII > -2.64$ 与多灶肿瘤的发生显著相关($P < 0.05$)。

3 讨论

肝癌根治性切除术仍然是目前 HCC 首选治疗方案,然而切除术后,总体的 5 年复发率高达 70%,这极大程度上减低了 HCC 的治疗效果,严重影响 HCC 患者的预后^[7,8]。如何在手术前准确、高效的评估 HCC 患者的术后复发风险是现在临床上亟待解决的问题,所以寻找有效的反映肿瘤侵袭以及复发/转移的指标成为目前临床研究的热点。目前,炎症在肿瘤生长中的作用已经被广泛研究。SII 作为新近报导的一个分子标志包含三种在肿瘤进展过程发挥重要作用的细胞:中性粒细胞、淋巴细胞以及血小板^[9]。中性粒细胞被证实能够增强肿瘤细胞的侵袭、增殖、转移能力并且能够帮助肿瘤细胞逃避免疫监视^[10]。活化的 T 淋巴细胞以及其他类型的淋巴细胞可以通过细胞免疫机制杀伤肿瘤细胞。此外,淋巴细胞分泌的各种细胞因子例如干扰素 γ 和肿瘤坏死因子 α ,亦参与辅助杀伤肿瘤细胞^[11-13]。因此在多种肿瘤中,外周血淋巴细胞数量的增高与更好的预后具有

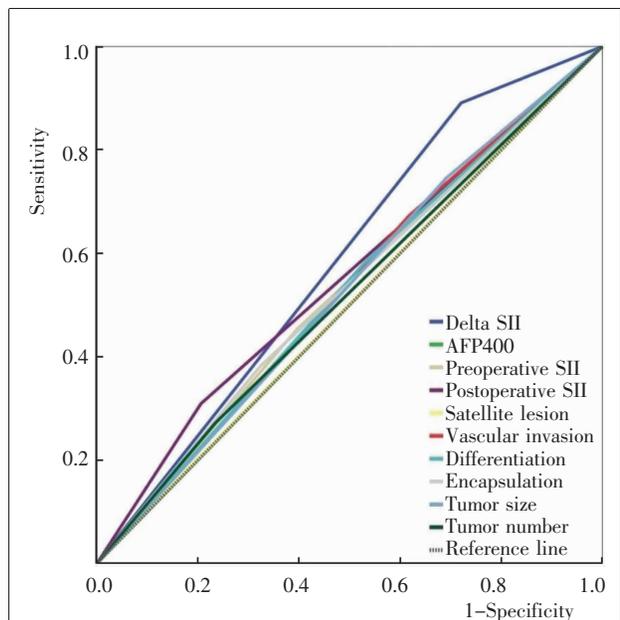


Figure 4 Predictive ability of the delta SII and other clinical parameters by ROC curves

显著相关性。血小板作为一种天然的细胞因子储存载体,在被激活后可以释放多种分泌性蛋白包括 TGF-beta 直接参与对肿瘤侵袭性的调控,进而促进肿瘤的进展,从而对肿瘤患者的预后产生巨大的影响^[14,15]。

之前的报道中,术前 SII 对患者的 TTR 以及 OS 具有显著影响,术前术后 SII 的动态变化情况也是预测患者早期复发的独立危险因素。本研究在之前研究的基础上,进一步阐述了 SII 动态变化在预测 HCC 复发中的决定值。通过 X-tile 软件的估算,术后 SII 每日变化为-2.64 是预测 HCC 复发的最佳决定值。基于此决定值的 Cox 回归分析也证实 Delta SII 是唯一的独立危险因素,其效能强于术前、术后 SII 水平。此外本研究还通过 ROC 曲线分析证实 Delta SII 在评估 HCC 复发的效能相较于术前、术后 SII 更高,提示了通过计算 Delta SII 可以更加精确的对 HCC 患者的预后进行评估,进而制定更加周全和个体化的术后监测策略,例如增加随访频率、使用更加精确的影像学手段监测患者等,从而提高 HCC 的整体预后情况。

在目前的临床实践中,对于早期肝癌(如 BCLC 0+A 期)术后复发仍然是一个难题。本研究亦研究 Delta SII 在这部分人群中的预后价值。将入组人群参照 BCLC 分期后发现 Delta SII 在早期 HCC 中仍然具有显著的预后评估价值($P<0.05$)。另一方面,尽管 AFP 是目前临床上最常用的 HCC 诊断、监测指标,但是大约有 30%~40% 的 HCC 患者术前血清 AFP 水平不会升高,这极大影响了 AFP 的临床使用价值。本研究发现,低 AFP 亚组中($\leq 400\text{ng/ml}$),Delta SII 仍具有显著的预后评估价值($P<0.05$)。这些结果表明 Delta SII 在早期以及正常血清 AFP 水平的 HCC 患者中仍然是一个具有显著临床意义的预后指标,并且能够做为 AFP 一种有效的补充被应用到 HCC 的疾病管理中,从而帮助临床医生在术前有效地筛选出高复发风险的患者以便制定更加有效的术后辅助化疗或其他综合治疗方案,改善 HCC 患者的预后。

综上所述,Delta SII 是一个简便、高效、易检测、低成本且独立的 HCC 切除术后早期复发预测指标,其最佳的决定值为-2.64。同时,Delta SII 效能较单独检测 SII 更高,在 HCC 治疗过程中评估 Delta SII 有助于临床为患者制定更加合适的 HCC 综合治疗

方案,从而达到提高 HCC 治疗效果的目的。

参考文献:

- [1] Bruix J,Reig M,Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging,and treatment of patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Gastroenterology*,2016,150(4):835-853.
- [2] Torre LA,Bray F,Siegel RL,et al. Global cancer statistics,2012 [J]. *CA Cancer J Clin*,2015,65(2):87-108.
- [3] Forner A,Llovet JM,Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J]. *Lancet*,2012,379(9822):1245-1255.
- [4] Wang S,Xie J,Li J,et al. Cisplatin suppresses the growth and proliferation of breast and cervical cancer cell lines by inhibiting integrin beta5-mediated glycolysis [J]. *Am J Cancer Res*,2016,6(5):1108-1117.
- [5] Hu B,Yang XR,Xu Y,et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma [J].*Clin Cancer Res*,2014,20(23):6212-6222.
- [6] Camp RL,Dolled-Filhart M,Rimm DL. X-tile:a new bioinformatics toolfor biomarker assessment and outcome-based cut-point optimization [J]. *Clin Cancer Res* 2004,10:7252-7259.
- [7] Guo W,Yang XR,Sun YF,et al. Clinical significance of EpCAM mRNA-positive circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma by an optimized negative enrichment and qRT-PCR-based platform [J]. *Clin Cancer Res*,2014,20(18):4794-4805.
- [8] Pascual S,Herrera I,Iruzun J. New advances in hepatocellular carcinoma [J]. *World J Hepatol*,2016,8(9):421-438.
- [9] Kinoshita A,Onoda H,Imai N,et al.Comparison of the prognostic value of inflammation-based prognostic scores in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Br J Cancer*,2012,107(6):988-993.
- [10] Mano Y,Shirabe K,Yamashita Y,et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of survival after hepatectomy for hepatocellular carcinoma;a retrospective analysis[J]. *Ann Surg*,2013,258(2):301-305.
- [11] Li C,Wen TF,Yan LN,et al. Scoring selection criteria including total tumour volume and pretransplant percentage of lymphocytes to predict recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation [J]. *PLoS One*,2013,8(8):e72235.
- [12] Mantovani A,Cassatella MA,Costantini C,et al. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity [J]. *Nat Rev Immunol*,2011,11(8):519-531.
- [13] Schreiber RD,Old LJ,Smyth MJ. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion [J]. *Science*,2011,331(6024):1565-1570.
- [14] Sahasrabudhe W,Gunja MZ,Graubard BI,et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use,chronic liver disease, and hepatocellular carcinoma[J]. *J Natl Cancer Inst*,2012,104(23):1808-1814.
- [15] Sjogren MH. Thymalfasin:an immune system enhancer for the treatment of liver disease [J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2004,19(12):S69-S72.